Lane Medical Library

AUS DER II. MEDIZINISCH. KLINIK DER CHARITÉ BERLIN
DIREKTOR: PROF. DR. G. v. BERGMANN

STOFFWECHSEL LEUKÄMISCHER LYMPHOCYTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER
MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN
VORGELEGT VON

ERNST PESCHEL
BERLIN

Tag der Promotion: 29. Mai 1931

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1930

333

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin

Dekan: Professor Dr. Stöckel

Referent: Professor Dr. v. Bergmann

Sonderabdruck aus „Klinische Wochenschrift" 1930, Nr. 23

SONDERDRUCK AUS
KLINISCHE WOCHENSCHRIFT
ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE
VERLAG VON JULIUS SPRINGER, BERLIN, UND J. F. BERGMANN, MÜNCHEN
JAHRG. 9 7. JUNI 1930 Nr. 23, S. 1061/1062

STOFFWECHSEL LEUKÄMISCHER LYMPHOCYTEN*.

Von
ERNST PESCHEL, Berlin.
Aus der II. Med. Klinik der Charité (Direktor: Prof. Dr. G. v. BERGMANN).

Wesen und Ursachen der Leukämien sind unbekannt. Die ältere Literatur rechnete sie zu den bösartigen Geschwülsten und meinte, die leukämischen Zellen seien entweder in der Blutbahn degenerierte Zellen oder Metastasen von Myelomen und Lymphomen. Noch RIBBERT[1] sprach in seiner Geschwulstlehre von der lymphatischen Leukämie als „einer Variation des Lymphosarkoms, bei der die Geschwulstzellen sich durch Vermittelung des Kreislaufs im Körper verbreiten". Die moderne pathologische Anatomie ordnet die Leukämien ein unter die hyperplastischen Neubildungen, nicht mehr unter die echten Blastome[2].

Neuerdings wurden vom Standpunkt der Gewebszüchtung die Beziehungen zwischen malignen Tumoren und weißen Blutzellen wieder hervorgehoben. A. FISCHER[3] fand eine große morphologische und biologische Ähnlichkeit zwischen den aus dem strömenden Hühnerblut gewonnenen Monocyten und den amöboiden Zellen des explantierten Rous-Sarkoms. Diese „Sarkommonocyten" erwiesen sich bei Versuchen von FISCHER und CARREL[4] als die Träger der Malignität. CARREL konnte ferner die Blutmonocyten in bösartige Sarkomzellen umformen, indem er sie mit einem Sarkomfiltrat behandelte. Nach diesen Versuchen erschien eine Verwandtschaft zwischen Tumorzellen und weißen Blutkörperchen wahrscheinlich.

Durch WARBURGS Entdeckung der aeroben Glykolyse bösartiger Geschwülste[5] ist an Stelle morphologischer Ähnlichkeiten eine quantitativ exakte Unterscheidung zwischen normalen und degenerierten Zellen gegeben: einzig die Tumoren haben neben ihrer Atmung noch einen großen

* Nach Abschluß dieser Arbeit erschien in der Biochem. Z. **219**, 4—6, eine Arbeit von HANS SCHLOSSMANN über den Stoffwechsel der Lymphocyten bei einem Fall von lymphatischer Leukämie. Die Fragestellung beider Arbeiten ist verschieden, die Befunde (für uns das Wichtigste: das Fehlen der aeroben Glykolyse leukämischer Lymphocyten) stimmen überein.

Spaltungsstoffwechsel und vermögen durch diesen Spaltungsstoffwechsel auch unter anaeroben Bedingungen zu leben.

Eine scheinbare Ausnahme machen die kernlosen roten Blutkörperchen der Säugetiere und die weißen Blutzellen, die im Gegensatz zu den übrigen Körperzellen ebenfalls, wenn auch geringer als die Tumoren, aerob glykolysieren. Für die roten Blutkörperchen konnte WARBURG zeigen, daß ihre Atmung in der Jugend größer ist und erst bei den „alten" Erythrocyten die Atmung nicht mehr ausreicht, die entstehende Milchsäure zum Verschwinden zu bringen. Durch WARBURGS Untersuchungen weiß man, daß das Sinken der Atmung und das Auftreten einer aeroben Glykolyse Schädigung oder Absterben der Zellen anzeigt. Die aerobe Glykolyse der Erythrocyten ist also nur der stoffwechselmäßige Ausdruck der Tatsache, daß die Erythrocyten im Kreislauf innerhalb kurzer Zeit zugrunde gehen.

Für die aerobe Glykolyse der weißen Blutkörperchen war dieselbe Erklärung wahrscheinlich. Ihren Stoffwechsel haben verschiedene Autoren untersucht:

E. GRAFE[6] fand, daß leukämisches Blut mehr Sauerstoff verbraucht als Normalblut.

A. BAKKER[7] untersuchte die Atmung und die aerobe Milchsäurebildung von Kaninchenexsudatleukocyten. Er folgerte aus dem Verhältnis von Atmung zu Gärung, daß der Stoffwechsel der Leukocyten der gleiche sei wie der Stoffwechsel der Tumoren.

Im Warburgschen Institut haben FLEISCHMANN und KUBOWITZ[8] den Stoffwechsel von Gänseblutleukocyten und Kaninchenexsudatleukocyten, FUJITA[9] den Stoffwechsel von Rattenknochenmarkszellen und Rattenblutleukocyten gemessen.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Untersucher	Art der Leukocyten	Q_{O_2} Atmung	$Q_M^{O_2}$ (Milchsäurebildung in Sauerstoff)	$Q_M^{N_2}$ (Milchsäurebildung in Stickstoff)
BAKKER	Kaninchen-Exsudat-Leukocyten	— 0,4	+ 6	
FLEISCHMANN u. KUBOWITZ	Gänseblut-Leukocyten	— 4,9	+ 1,8	+ 11,6
FLEISCHMANN u. KUBOWITZ	Kaninchen-Exsudat-Leukocyten	— 4,5	+ 14	+ 23,3
FUJITA	Rattenknochenmarks-zellen	— 9,8	+ 3,7	+ 21
FUJITA	Rattenblut-Leukocyten	— 9,2	+ 2,6	+ 20,2

Alle Untersucher haben also übereinstimmend gefunden, daß die weißen Blutkörperchen auch unter aeroben Bedingungen Zucker in Milchsäure spalten; am stärksten die Exsudatleukocyten, die bereits innerhalb des Körpers am meisten geschädigten Blutzellen.

Sind bei den Leukämien die weißen Blutzellen krankhaft veränderte oder bösartig degenerierte Zellen, so werden sie noch stärker abweichen vom Stoffwechsel normaler Zellen als die „gesunden" Leukocyten oder sogar einen Carcinomstoffwechsel zeigen. Es war deshalb zu erwarten, daß die aerobe Milchsäurebildung, die bei normalen Gewebszellen gleich Null ist, bei leukämischen Leukocyten noch größer sei als bei „normalen" Leukocyten.

Die Untersuchungen — an 4 Patienten mit lymphatischer Leukämie — ergaben das Gegenteil (Tabelle 2).

Tabelle 2.

	Leukocytenzahl in cmm	Q_{O_2} Atmung	$Q_M^{O_2}$ Aerobe Glykolyse	$Q_M^{N_2}$ Anaerobe Glykolyse
1	80 000	— 3,8	0	
2	246 000	— 3,5	0	
3	350 000	— 10,5	0	+ 11,7
4	430 000	— 5,4	0	+ 10,4

Im Gegensatz zum Stoffwechsel „normaler" Leukocyten und erst recht des Carcinoms besitzen leukämische Lymphocyten einen reinen Oxydationsstoffwechsel, sie glykolysieren aerob überhaupt nicht. Ihre Atmung reicht aus, die gebildete Milchsäure zum Verschwinden zu bringen. Die leukämischen Zellen sind ihrem Stoffwechseltypus nach also keineswegs Geschwulstzellen, sondern normale junge Gewebszellen und ebensowenig wie etwa die jugendlichen roten Blutzellen bei der perniziösen Anämie Träger der Krankheit. Ein Übergang von „normalen" Leukocyten in Tumorzellen auf dem Wege über „leukämisch degenerierte" Zellformen ist demnach ausgeschlossen.

Die aerobe Glykolyse der Exsudat- und reifen Blutleukocyten ist — entsprechend der Annahme Warburgs — nur der Ausdruck ihres Absterbens im Körper.

Methode. Das Blut wurde in Citratlösung aus der Armvene steril entnommen, kurz zentrifugiert, das Plasma mit den Leukocyten von dem roten Sediment abgehoben. Die Verunreinigung mit Erythrocyten und Thrombocyten ist bei leukämischem Blut gering und wurde vernachlässigt.

Das Trockengewicht der Leukocyten wurde bestimmt nach Zentrifugieren in einem spitz auslaufenden Röhrchen von ungefähr 5 ccm Inhalt, wovon der weitere Teil 4,5 ccm, der verjüngte 0,5 ccm enthielt (s. Abb. 1).

Das Plasma wurde mit einer Capillare abgesaugt, das Zentrifugat bei 99° getrocknet. Für die Wägung (Mikrowaage) wurde das untere, das Zentrifugat enthaltende Ende des Röhrchens abgefeilt, gewogen und nach Reinigung das Leergewicht des Glases bestimmt.

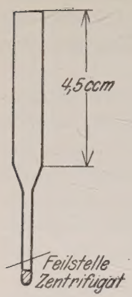

Abb. 1.

In den anaeroben Versuchen wurde die Atmung durch $^{n}/_{400}$-Blausäure gehemmt.

Der Zellstoffwechsel und die Retention des Plasmas wurden nach den von Warburg angegebenen Methoden manometrisch gemessen.

Protokoll.

Lymphocyten, gemessen in Citratplasma, dem 1 g Glucose pro Liter zugesetzt war. 37,5° C. Bicarbonatgehalt: $1{,}6 \cdot 10^{-2}$ Mole/Liter. 3 ccm Plasma enthielten 8,19 mg Leukocytentrockensubstanz (Tabelle 3).

Tabelle 3.

	Gefäß A	Gefäß B	Gefäß C
Gasraum	5% CO_2 in O_2	5% CO_2 in O_2	5% CO_2 in O_2 0,15 $^{n}/_{20}$ HCN
Volumina (ccm)	$V_F = 6$	$V_F = 3$	$V_F = 3{,}15$
	$V_G = 6{,}29$	$V_G = 9{,}18$	$V_G = 9{,}03$
Gefäßkonstanten (qmm)	$K_{O_2} = 0{,}568$	$K_{O_2} = 0{,}815$	
	$K_{CO_2}^{Ringer} = 0{,}878$	$K_{CO_2}^{Ringer} = 0{,}970$	$K_{CO_2}^{Ringer} = 0{,}965$
	$\left(\frac{\Delta u}{\Delta p}\right)_C = 0{,}033$	$\left(\frac{\Delta u}{\Delta p}\right)_C = 0{,}033$	$\left(\frac{\Delta u}{\Delta p}\right)_M = 0{,}052$
	$K_{CO_2}^{Plasma} = 1{,}076$	$K_{CO_2}^{Plasma} = 1{,}069$	$K_{CO_2}^{Plasma} = 1{,}121$
Druckänderung in 30 Min.	$H = -41{,}5$	$H = -8{,}5$	$H = +37$
Druckänderung in 30 Min.	$H = -42$	$H = -9{,}5$	$H = +39$
	$Q_{O_2} = -5{,}4$ $Q_{CO_2} = +4{,}7$ $Q_M^{O_2} = 0$		$Q_M^{N_2} = +10{,}4$

Literatur: [1] Ribbert, Geschwulstlehre. Bonn 1904. — [2] Borst in: Aschoff, Pathologische Anatomie. Jena 1923. — [3] Fischer, Arch. exper. Zellforschg 3, 362. — [4] Carrel, C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1069 (1924). — [5] Warburg, Stoffwechsel der Tumoren. Berlin 1926. — [6] Grafe, Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 406 (1911). — [7] Bakker, Dissertation. Groningen 1926. — [8] Fleischmann und Kubowitz, Biochem. Z. **181**, 395 (1927). — [9] Fujita, Klin. Wschr. **1928**, Nr 19, 897.

Lebenslauf.

Ich wurde am 5. Dezember 1901 als Sohn des (im Jahre 1910 verstorbenen) Kaufmanns Erich Peschel in Dessau (Anhalt) geboren. Bis zur Untertertia besuchte ich das dortige Gymnasium, dann das Fichte-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf, das ich 1920 mit dem Reifezeugnis verließ, um anschließend das medizinische Studium zu beginnen. Wegen eines Nebenberufes als Musiker, mit dem ich die Mittel für Lebensunterhalt und Studium erwarb, mußte ich es mehrmals unterbrechen. Im Jahre 1923 machte ich das Physikum, im Jahre 1929 das Staatsexamen. Dann trat ich als Medizinal-Praktikant in die II. Medizinische Klinik der Charité ein, in der ich noch jetzt tätig bin.

Printed in Germany